

AY

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平1-176437

⑪ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 平成1年(1989)7月12日

B 01 J 2/04

A 61 J 3/02

A 61 K 9/14

6865-4G

A-6737-4C

C-7417-4C ※審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 有機物質の微粒化方法

⑮ 特 願 昭62-333154

⑯ 出 願 昭62(1987)12月29日

⑰ 発 明 者 田 内 忠 男 兵庫県神戸市中央区港島中町6-2-1 神戸パークシティ3-306

⑱ 発 明 者 安 芸 忠 徳 神奈川県川崎市川崎区大川町2番1号 三菱化工機株式会社内

⑲ 発 明 者 村 上 哲 也 神奈川県川崎市川崎区大川町2番1号 三菱化工機株式会社内

⑳ 出 願 人 小野薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目14番地

\textcircled{二十一} 出 願 人 三菱化成株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

\textcircled{二十二} 代 理 人 弁理士 白井 重隆

最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称

有機物質の微粒化方法

2. 特許請求の範囲

(1) 超臨界流体に実質的に不溶性の有機物質を該超臨界流体に可溶性の溶媒に溶解し、次いで該超臨界流体中に噴霧することを特徴とする有機物質の微粒化方法。

(2) 超臨界流体が超臨界二酸化炭素である特許請求の範囲第1項記載の有機物質の微粒化方法。

(3) 有機物質溶媒溶液の超臨界流体中への噴霧を二流体ノズルにより行う特許請求の範囲第1項または第2項記載の有機物質の微粒化方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、有機物質の微粒化方法に関し、特に医薬品などの超微粒体を製造するのに適した有機物質の微粒化方法に関する。

(従来技術)

有機物質を微粒化することは、粒径の減少とと

もに固体表面積が急増し、それによって反応速度、物質移動速度が増大するため、極めて有利である。

特に、医薬品の場合は、微粒化によって外觀、ハンドリングの改善、人体への吸収効率の向上、投薬ショックの緩和などを期待することができる。このため、種々の方法で有機物質を微粒化することが行われている。

最も一般的な方法としては、アトマイザー、スーパーミクロンミル、ジェットマイザー、マイクロナイザーなどを用いて、機械的に有機物質を粉碎する方法が挙げられるが、これらの方法では、有機物質を微粒化するのに限界があり、均一でしかも粒径の小さい微粒体を得るのが難しい。

このような機械的粉碎が困難な有機物質については、凍結粉碎、昇華、沈澱などの操作を用いて微粒化することが行われているが、粉碎時の汚染、温度上昇による変質、残存溶媒除去の困難性、エネルギーの多量消費などの問題があり、満足できる結果が得られていない。

一方、気相中に存在している物質が、急激な減

圧によって析出するという原理を応用し、超臨界流体に溶解した物質を析出させることにより、 $1\mu\text{m}$ 前後の微粒子を製造するという方法が近年注目されるようになってきている。

(発明が解決しようとする問題点)

しかしながら、前述の超臨界流体を使用する方法は、超臨界流体に可溶性の物質に適用することができるのみで、超臨界流体に不溶性の物質には適用できない。

超臨界流体に可溶性の物質は限られており、多くの有機物質は超臨界流体に不溶性であることから、前述の超臨界流体による方法を用いることができない。

本発明は、かかる従来の技術的課題を背景になされたもので、超臨界流体に不溶性の有機物質でも、超臨界流体を用いて容易に微粒化できる方法を提供することを目的とする。

(問題点を解決するための手段)

すなわち、本発明は、超臨界流体に実質的に不溶性の有機物質を該超臨界流体に可溶性の溶媒に

溶解し、次いで該超臨界流体中に噴霧することを特徴とする有機物質の微粒化方法を提供するものである。

本発明において、超臨界流体とは、超臨界状態にある流体を意味し、二酸化炭素、エタン、プロパン、ブタン、エチレンなどの各種の流体を用いることができるが、特に二酸化炭素が好ましく用いられる。

ここで、二酸化炭素の超臨界状態とは、臨界温度(31.1°C)と臨界圧力($75.3\text{ kg/cm}^2\text{ G}$)を超える状態である。一般に、超臨界流体に溶解する物質量は、臨界温度に接近すればするほど大きく、また圧力が高いほど大きくなるが、特に温度、圧力の上限はなく、使用される溶媒や有機物質溶液の濃度によって適宜選択される。

また、本発明で対象とする有機物質は、この超臨界流体に実質的に不溶性のものである。

超臨界流体に可溶性の有機物質は、超臨界流体に溶解して析出させる従来法により、容易に微粒化できるので本発明方法による必要はない。

このような超臨界流体に実質的に不溶性の有機物質としては、例えば超臨界流体が超臨界二酸化炭素の場合、アミノ酸、糖、ペプチド、高級脂肪酸、アルカロイド、ステロイド、複素環誘導体などを挙げることができるが、複素環誘導体が好ましい。

さらに、本発明で用いられる溶媒は、超臨界流体に可溶性であることが必要である。有機物質を溶媒に溶解した溶液が、超臨界流体中に噴霧されたとき、溶媒が超臨界流体へ溶解し、その結果、有機物質の溶媒に対する溶解度が低下して、超臨界流体に不溶性の有機物質が析出してくるのであって、この溶媒が超臨界流体に不溶性である場合には、有機物質の析出は起こらず、従って有機物質の微粒化は行い得ないのである。

超臨界流体に可溶性の溶媒としては、例えば超臨界流体が超臨界二酸化炭素である場合、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、低級アルコール(例えばメタノール、エタノール、イソプロパノールなど)、ア

セトン、ジオキサン、ジメトキシエタンなどを挙げることができる。

この有機物質の溶媒溶液濃度は、通常、 $10\sim 500\text{ g/l}$ 程度にするのが好適である。

以下、本発明を図面を用いてさらに詳細に説明する。

第1図は、本発明の一実施態様を示す概略図である。第1図において、有機物質溶解槽1において、微粒化しようとする有機物質を溶媒に溶解し、得られた溶液を供給ポンプ2で微粒化槽3へ供給する。この場合、溶液を供給ポンプ2によって噴霧圧力まで昇圧し、供給管4、ノズル5から微粒化槽3内へ噴霧する。微粒化槽3は、超臨界圧力(例えば $100\sim 200\text{ kg/cm}^2\text{ G}$)に耐え得るような、例えば肉厚円筒型の耐圧構造になっている。

一方、供給管6からは、超臨界流体が微粒化槽3内へ供給される。この際、ノズル5としては、二流体ノズルを使用し、有機物質を溶媒に溶解した溶液を超臨界流体中へ噴霧するようにすると好都合である。溶液が微粒化槽3内で超臨界流体中

へ噴霧されると、溶媒が超臨界流体へ溶解し、溶液濃度が高くなる結果、溶液中の有機物質が微粒体Pとなって析出してくる。この微粒体Pは、取り出し口7から取り出される。超臨界流体中へ溶解した溶媒は、排出管8から溶媒回収槽9へ送られる。この際、減圧弁10によって減圧にし(超臨界流体が二酸化炭素の場合は、30~50 kg/cmG)、超臨界流体を超臨界状態から開放する。

このように、超臨界流体を減圧にして、超臨界状態から開放することによって、超臨界流体はガス状となり、溶媒は液状となって分離される。

溶媒回収槽9で溶媒から分離された気体は、循環圧縮機11で超臨界圧力(二酸化炭素の場合、例えば100~200 kg/cmG)まで昇圧し、超臨界流体として微粒化槽3へ供給し、循環使用する。

(実施例)

以下、実施例を挙げ、本発明を具体的に説明する。

実施例1、比較例1

たところ、得られた微粒体の平均粒径は3.0 μ m、その粒径分布は第4図に示すとおりであり、平均粒径、粒径のバラツキともに本発明の方法によって得た微粒体よりも大きく劣ったものであった。

実施例2

第1図に示した装置を用い、有機物質溶解槽1内で平均粒径7.1 μ mの8-(p-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル)アミノ-2-(テトラゾール-5'-イル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピランナトリウム塩(以下「ONO-1070」と略記する)をジメチルホルムアミドに溶解した。この濃度は、50 g/lであった。

この溶液を25 ml/時間の流量で、120 kg/cmG、66℃の超臨界二酸化炭素(流量:9 kg/時間)とともに二流体ノズル5から微粒化槽3内へ2時間噴霧した。その結果、微粒化槽3内に、1.25 gの微粒化されたONO-1070が析出した。

(発明の効果)

第1図に示した装置を使用し、有機物質溶解槽1内で5-(1E, 2E)-2-メチル-3-フェニルプロペニリデン]-4-オキソ-2-チオオキソ-3-チアゾリジン酢酸(以下「ONO-2235」と略記する)をテトラヒドロフランに溶解した。この濃度は、100 g/lであった。

また、テトラヒドロフランに溶解したONO-2235の平均粒径は5.2 μ m、その粒径分布は第2図に示すとおりであった。

この溶液を、8 ml/時間の流量で、100 kg/cmG、40℃の超臨界二酸化炭素(流量:7 kg/時間)とともに、二流体ノズル5から微粒化槽3内へ1時間噴霧した。その結果、微粒化槽3内に、0.5 gの微粒化されたONO-2235が析出した。この微粒体の平均粒径は1.9 μ m、その粒径分布は第3図に示すとおりであり、極めて微細なバラツキの小さい均一な微粒体を得られた。

一方、比較のために前記微粒化前のONO-2235をジェットミルにより機械的に微粒化した。

本発明によれば、超臨界流体に不溶性の有機物質を、超臨界流体を利用して容易に微粒化することができ、平均粒径が小さく、粒径のバラツキが小さい均一な微粒体を提供することができ、医薬品をはじめ、微粒体を用いる産業分野において極めて有効である。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明方法を実施するための装置の一例を示す概略図、第2図は本発明の微粒化処理を施す前の原料の粒径分布を示すグラフ、第3図は本発明の微粒化処理を施した微粒体の粒径分布を示すグラフ(実施例1)、第4図は従来法によって微粒化した微粒体の粒径分布を示すグラフ(比較例1)である。

1: 有機物質溶解槽

3: 微粒化槽

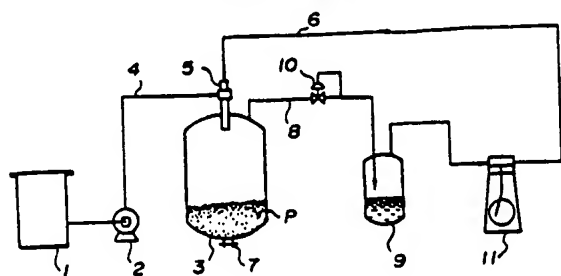
5: 二流体ノズル(ノズル)

特許出願人 小野薬品工業株式会社

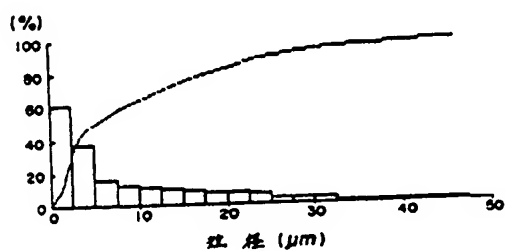
同 三菱化工機株式会社

代理人 弁理士 白井重隆

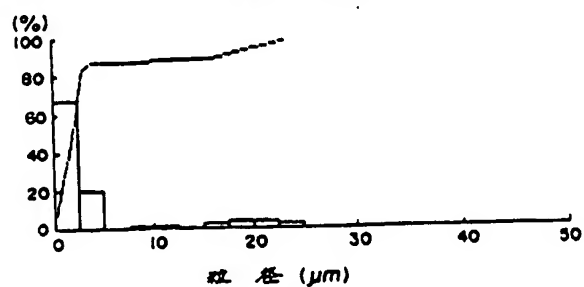
第 1 図



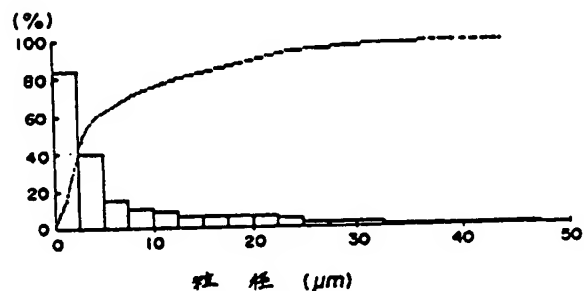
第 2 図



第 3 図



第 4 図



第 1 頁の続き

⑨Int.Cl.⁴

B 01 J 19/00

識別記号

庁内整理番号

N-6639-4G

⑩発 明 者 田 代

久 登

神奈川県川崎市川崎区大川町 2 番 1 号 三菱化工機株式会
社内

⑪発 明 者 伊 藤

仁 志

神奈川県川崎市川崎区大川町 2 番 1 号 三菱化工機株式会
社内